

THERAPEUTIC AGENT FOR OSTEOPOROSIS

Patent number: JP11080005
Publication date: 1999-03-23
Inventor: MATSUYAMA TOSHIKATSU; KONISHI JINEMON
Applicant: NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO
Classification:
- international: A61K35/36; A61K35/36
- european:
Application number: JP19970267988 19970912
Priority number(s): JP19970267988 19970912

Also published as:

US6165515 (A1)

Report a data error here**Abstract of JP11080005**

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a safe therapeutic agent for osteoporosis capable of keeping bone amount, continuity of bone trabecula and bone strength against osteoporosis accompanied by lowering of oestrogen and administerable for a long period. **SOLUTION:** The therapeutic agent for osteoporosis contains an extract of irritated skin of vaccinia virus-inoculated rabbit which is a medicine containing non-proteinous active substance extracted and separated from the irritated skin tissue of rabbit to which vaccinia virus is inoculated and which is applied to low back pain, cervico-omo-brachial syndrome, periarthritis scapulo- humeralis or the like as an active ingredient. Daily doses of the extract are basically 16 neorotropin unit in the case of oral administration and 3.6-7.2 neorotropin unit in the case of injection.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-80005

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月23日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 35/36	A D T	A 6 1 K 35/36	A D T
	A B J		A B J
	A E D		A E D

審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平9-267988

(22) 出願日 平成9年(1997) 9月12日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成9年6月20日
日本骨代謝学会発行の「日本骨代謝学会雑誌 VOL.
15 NO. 2」に発表

(71) 出願人 000231796

日本臓器製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目1番2号

(72) 発明者 松山 敏勝

北海道札幌市北区あいの里2条4丁目13-15

(72) 発明者 小西 甚右衛門

東京都武蔵野市吉祥寺東町3丁目21番13号

(74) 代理人 井理士 村山 佐武郎

(54) 【発明の名称】 骨粗鬆症治療剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 エストロゲン補充療法よりも安全性が高く長期投与可能なエストロゲン低下に伴う骨粗鬆症を治療する薬剤を提供する。

【解決手段】 本発明薬剤の有効成分はワクシニアウイルス接種家兔皮膚抽出物である。

【効果】 ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物は、エストロゲン低下に伴う骨粗鬆症に対して骨量、骨梁連続性および骨強度を維持する優れた作用を有するものであり、これを有効成分として含有する本発明薬剤は副作用がほとんどなく安全性が高い医薬として有用性が高い。

【整理番号】 PC-269

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物を有効成分として含有するエストロゲン低下に伴う骨粗鬆症を治療する薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、エストロゲン低下に伴う骨粗鬆症に対する安全で長期投与可能な治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】急速な高齢化社会の進行とともに、代表的な老人性骨疾患である骨粗鬆症患者も急増し、その診断法や治療法に関する研究開発が活発に行われている。骨粗鬆症では骨がもろく弱くなっているため、ささいな動作や衝撃をきっかけにして脊椎の圧迫骨折や四肢の骨折を起こして疼痛や機能障害をもたらし、本人に苦痛を与えるのみならず、寝たきり状態になるなど周囲への負担も大きいため、社会的な問題となっている。

【0003】骨粗鬆症の原因としては種々挙げられているが、中でも閉経期を境に女性において急に増加することや、卵巣摘除婦人にはそれが早期に起こることなどから、女性ホルモン、特にエストロゲンの減少が女性の骨粗鬆症の発症に主として関与していることが明らかになっている。事実、女性の骨粗鬆症患者は男性に比べて数倍多く、且つ発症時期も男性より早く閉経前後の50歳付近から急増しており、エストロゲン低下に伴う骨粗鬆症は最も治療対象数が多く適切な治療薬が望まれている疾患の一つである。エストロゲン低下に伴う骨粗鬆症に対しては、欠乏したエストロゲンを補充するいわゆる

「エストロゲン補充療法」が欧米では第一選択治療として採用されている。しかし、エストロゲンは子宮出血や乳房膨張など不快な副作用を引き起こし、また子宮膜癌や乳癌を誘発させる可能性が高いため、我が国では欧米ほど高率に用いられていないのが現状である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】エストロゲン低下に伴う骨粗鬆症に対するエストロゲン補充療法は、上述したような出血や癌発生などの副作用の発生が懸念されるため、エストロゲン補充療法よりも安全性が高く長期投与可能な薬剤が望まれていた。本発明者等は、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物がエストロゲン低下に伴う骨粗鬆症に対して骨量、骨梁連続性および骨強度を維持する優れた作用を有することを見出し本発明を完成した。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明の目的は、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物を有効成分として含有するエストロゲン低下に伴う骨粗鬆症を治療する薬剤を提供することにある。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明薬剤の有効成分であるワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物は、例えば医療薬日本医薬品集（1994年8月版、日本医薬情報センター編、薬業時報社発行）の1434頁に記載されているように、ワクシニアウイルスを接種した家兔の炎症皮膚組織から抽出分離した非蛋白性の活性物質を含有する薬剤であり、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、変形性関節症、症候性神経痛、皮膚疾患（湿疹、皮膚炎、じんま疹）に伴う掻痒、アレルギー性鼻炎、スモン後遺症状の冷感、痛み、異常知覚等に対する適応が認められており、皮下、筋注、静注用の注射剤並びに錠剤が医療用医薬品として製造承認を受けて市販されているものもある。また特公昭63-39572号公報、特公昭63-25600号公報、特公平3-43279号公報などにワクシニアウイルスを接種した炎症組織より本発明抽出物に関する製造する方法並びにそれらの薬理活性について種々報告されている。

【0007】上記ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物の患者に対する投与方法としては、注射剤による皮下、筋注、静注投与並びに錠剤による経口投与が市販薬剤では認められているが、その他疾患の種類に応じて、その治療に最適な上記以外の剤形による投与方法も可能である。投与量については、前記の医療薬日本医薬品集（1434頁）によれば、基本的には内服では1日16ノイロトロピン単位、注射剤では1日3.6乃至7.2ノイロトロピン単位を投与するよう医療用医薬品としては示されているが、疾患の種類、重症度、患者の個人差、投与方法、投与期間並びに抽出物の種類等によって適宜増減可能である。

【0008】

【実施例】以下に、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物のエストロゲン低下に伴う骨粗鬆症に対する治療効果を示す。

【0009】1. 試験方法

エストロゲン低下に伴う骨粗鬆症の病態モデル動物として広く一般に採用されている卵巣摘出（卵摘）ラットを用いた。即ち、6ヶ月齢のウイスター系雌ラット40匹を用い、以下のように分類した。

(1) Sham群（疑手術を行った群）

(2) OVX群（卵巣摘出手術を行った群）

(3) OVX+20群（卵巣摘出手術を行ったラットに体重1kg当たり被検薬20mgを投与した群）

(4) OVX+50群（卵巣摘出手術を行ったラットに体重1kg当たり被検薬50mgを投与した群）

【0010】薬剤の投与は、卵摘後1週目より週3回皮下注射で12週間継続的に投与を行い、屠殺して検討に供した。各群間の血液、生化学検査、体重、各主要臓器湿重量を測定して比較した。またL2-L5腰椎の骨塩量はHologic社製QDR1000Wで測定した

(DXA法)。軟部組織を除去後にL3を用いて非脱灰標本を作製して骨形態計測法により骨代謝の静的、動的および2次元strut計測を行った。またL4の圧迫試験で腰椎の骨強度(MaxS)を計測した。

【0011】2. 試験結果

OVX群はいずれもSham群と比較して体重、血清アルカリフォスファターゼの有意な増加が認められた。しかし血清カルシウム、リン値、腰椎骨塩量および肝、腎、脾などの臓器湿重量は4群間で差が見られなかった。骨形態計測の各骨代謝パラメーターでは、OVX群はSham群と比較してBV/TV(単位骨量)、NdNd/TSL(骨梁連続性)の低下、並びにOS/BS(骨形成)、ES/BS(骨吸収)、TmTm/TSL(骨梁途絶性)の有意な増加を認め、椎体強度(MaxS)は有意に低下していた。一方、被検薬投与群(OVX+20群、OVX+50群)では、OVX群と比較してBV/TVの低下は認められずSham群と同等であ

った。またSham群と比べてOS/BSはOVX群と同じく増加していたが、ES/BS、NdNd/TSL、TmTm/TSLおよびMaxSはSham群と同程度に維持されていた。

【0012】詳細な試験結果を表1乃至表3に示した。

各測定値の標準誤差を求め、Sham群と有意差(>0.05)のあるものに*印、OVX群と有意差(>0.05)のあるものに#印を付した。尚、各パラメーターの意味は以下のとおりである。

- ・BV/TV: 単位骨量=骨量のパラメーター
- ・OS/BS: 類骨面の骨形成パラメーター
- ・ES/BS: 吸収面の骨吸収パラメーター
- ・NdNd/TSL: 骨梁の連続性を表すパラメーター
- ・TmTm/TSL: 骨梁の非連続性を表すパラメーター

【0013】

【表1】

群	BV/TV (%)	OS/BS (%)	ES/BS (%)
Sham群	27.4 ± 1.7	22.8 ± 0.7	21.9 ± 1.2
OVX群	22.2 ± 1.3*	44.8 ± 2.6*	29.1 ± 1.1*
OVX+20群	25.5 ± 1.4*	45.8 ± 4.7*	20.6 ± 1.2*
OVX+50群	25.1 ± 2.0*	48.7 ± 1.7*	20.0 ± 0.9*

【0014】

【表2】

群	NdNd/TSL (%)	TmTm/TSL (%)
Sham群	51.7 ± 8.0	16.5 ± 4.1
OVX群	26.4 ± 4.8*	28.7 ± 6.9*
OVX+20群	40.2 ± 6.4*	15.3 ± 2.2*
OVX+50群	42.2 ± 4.6*	13.7 ± 2.0*

【0015】

【発明の効果】上記試験結果より明らかなように、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物は卵巣摘出後に見られる骨吸収の亢進を抑制し、骨量並びに骨強度の低下を抑制する作用が認められた。また近年、骨強度は骨量のみならず骨質に依存することが示されており〔「骨形態計測法」THE BONE、第10巻、第4号、51頁～60頁(1996年)等参照〕、これを指標とした骨梁の連続性についても、卵巣摘出ラットでは骨梁連続性は低下し、骨梁非連続性が増加するのに対して、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物はSham群と同程度に維持する作用を示した。

【0016】上述したとおりエストロゲン低下に伴う骨粗鬆症の病態モデル動物である卵巣摘出ラットにおいて、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物は優れた骨量、骨強度の維持作用を有するため、これを有効成分として含有する本発明薬剤は、閉経後や卵巣摘出手術を受けた婦人等で見られるエストロゲン低下に伴う骨粗

鬆症に対する治療・予防剤として有用なものである。ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物は生体抽出成分であるため副作用がほとんどなく、安全性が高い薬剤として知られており、特に骨粗鬆症のような長期間にわたって投与する必要がある疾患に対する治療剤としては非常に有用性が高い薬剤である。

【0017】

【実施例】本発明薬剤の有効成分であるワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出物は、適当な医薬用の担体若しくは希釈剤と組み合わせて医薬とすることができ、通常の如何なる方法によっても製剤化でき、経口又は非経口投与するための固体、半固体、液体又は気体の剤形に処方することができる。処方にあたっては、本発明抽出物を単独で又は他の医薬活性成分と適宜組み合わせる配剤としてもよい。

【0018】注射剤としては水性溶剤又は非水性溶剤、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、リンゲル液、植物油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸エステル、プロ

ピレングリコール等の溶液若しくは懸濁液として製剤化することができる。

【0019】経口投与剤としては、そのまま又は適宜乾燥し或いは適当な添加剤、例えば乳糖、マンニット、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン等の慣用の賦形剤と共に、結晶セルロース、セルロース誘導体、アラビアゴム、トウモロコシデンプン、ゼラチン等の結合剤、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、カル

ボキシメチルセルロースカリウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、その他の増量剤、湿潤化剤、緩衝剤、保存剤、香料等を適宜組み合わせて錠剤、散剤、顆粒剤或いはカプセル剤とすることができる。又、疾患の種類に応じて、その治療に最適な上記以外の剤形、例えば、坐剤、吸入剤、エアゾール剤、点眼剤、軟膏、パップ剤等に製剤化することも可能である。